衡力®

注射用A型肉毒毒素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用A型肉毒毒素

商品名称：衡力®

英文名称：Botulinum Toxin Type A for Injection

汉语拼音：Zhusheyong A Xing Roudu Dusu

【成分】主要组成成份为A型肉毒结晶毒素。生产用菌种为产毒力高的A型肉毒梭菌Hall株。辅料为明胶、右旋糖酐、蔗糖。

【性状】本品为白色疏松体，氯化钠注射液复溶后呈无色或淡黄色澄明液体。

【适应症】用于眼睑痉挛、面肌痉挛等成人患者及某些斜视，特别是急性麻痹性斜视、共同性斜视、内分泌肌病引起的斜视及无法手术矫正或手术效果不佳的12岁以上的斜视患者。

暂时性改善65岁及65岁以下成人因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中度至重度皱眉纹。

【规格】每瓶含A型肉毒毒素50单位（U）、100单位（U）。

每单位本品相当于在规定条件下小鼠腹腔内注射复溶后的本品溶液的半数致死量（LD_{50}）。此效价测定仅适用于本品，不适用于其他的肉毒毒素制剂。

【用法用量】

本品推荐剂量不可用与其他肉毒梭菌毒素制剂的剂量互换。本品必须由具有相应资格并有相关专业知识和技能的医务人员使用。如同其他所有药品一样，对于新病人起始剂量应从最低有效剂量开始。

对于本品的注射使用，兰州生物制品研究所有限责任公司协助提供注射技术培训。

（1）眼睑痉挛 采用上睑及下睑肌肉多点注射法，即上、下睑的内外侧或外眦部颞侧皮下眼轮匝肌共4或5点。每点起始量为2.5U/0.1ml。注射1周后有残存痉挛者可追加注射；病情复发者可作原量或加倍量（5.0U/0.1ml）注射。但1次注射总剂量应不高于55U，1月内使用总剂量不高于200U。

（2）单侧面肌痉挛 除注射眼睑痉挛所列部位外，还需于面部中、下及颊部肌内注射3点。依病情需要，也可对眉部内、外或上唇或下颌部肌肉进行注射。每点起始量为2.5U/0.1ml。注射1周后有残存痉挛者可追加注射；病情复发者可作原量或加倍量（5.0U/0.1ml）注射。但1次注射总剂量应不高于55U，1月内使用总剂量不高于200U。

（3）斜视 根据斜视的种类、部位，在0.5%地卡因表面麻醉下，藉肌电放大器或肌电仪引导，用同轴电极针注射不同的眼外肌。对垂直肌和小于20三棱镜度（20△）的水平斜视，每条肌肉起始量为1.25～2.5U；对20～40△的水平斜视，每条肌肉起始量为2.5U；对40～50△的水平斜视，每条肌肉的起始量为2.5U，以后根据药物反应，剂量增至5.0U/次；对1个月或以上的持久性VI神经麻痹，可向内直肌注射1.25～2.5U。

每条肌肉注射容积应不高于0.1ml。

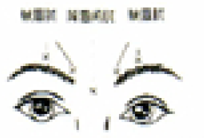
对低矫者可作重复注射，对病情出现复发者可作不定期的追量或加倍剂量注射，但每条肌肉最大用量不超过5U。

（4）暂时性改善65岁及65岁以下成人因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中度至重度眉间纹 用无菌30G针头注射。注射位点5点，左右皱眉肌各2点，降眉间肌1点。每点注射0.1ml（4单位），总剂量20单位。

注射前，拇指或食指应稳用力放在眼眶下侧，以避免注射液向眼眶下渗透。在注射过程中，针头保持向上、向内侧的方向。

下列措施可以减少眼睑下垂并发症的发生：

- 避免在上睑提肌附近注射，尤其在降眉间肌较大的患者中。
- 注射皱眉肌时应在距眉骨眶上嵴以上至少1cm。
- 确保注射的容积/剂量精确，并尽可能使用最小的有效剂量。
- 不要在眉毛中心上方1cm内注射毒素。



眉间纹通常在治疗后1-7天开始出现改善，大多数患者疗效持续时间大约为3-4个月，也有一些患者可持续长达6个月。

制品复溶

根据所需实际标示的单位量，参照下表进行稀释，按需要选用不同稀释度。

复溶时氯化钠注射液加量（ml）举例

氯化钠注射液加量(ml)	复溶后A型肉毒毒素浓度（单位/0.1ml）	
	50	100
1.25ml	4	8
2.5ml	2	4
5.0ml	1	2
10.0ml	/	1

加氯化钠注射液后，轻轻振荡直至完全溶解。毒素复溶后立即使用，亦可置2～8℃冰箱4小时内用完。残液、容器、注射用具等应消毒处理。

如果第一次治疗没有达到预期的目标，即注射后1个月后治疗前没有显著临床改善，应采取如下措施：

- 临床验证毒素在所注射肌肉的作用，包括由有经验的医生使用肌电图测试；
- 分析所有可能疗效不佳的原因，如：注射肌肉选择不当、注射剂量不足、注射技术欠缺、注射固定的肌肉挛缩、拮抗肌力过弱、毒素中和抗体形成等；
- 重新评价是否用A型肉毒毒素治疗；
- 如果首次治疗后并未出现非预期的不良反应，第二次治疗可采取以下措施：

（1）分析第一次失败的原因，调整剂量；

（2）在肌电图引导下注射；

（3）维持两次治疗期间有3个月的间歇期。

治疗间隔应不少于3个月。如果治疗失败或重复治疗后疗效逐步降低，应该考虑替换其他治疗方法。

【不良反应】

不良反应一般发生在注射后的前几天，通常是短暂的，罕见持续数月或更长。局部肌肉无力表现为肌肉组织中肉毒毒素的预期药理学作用。可是，由于毒素的扩散，同样会发生注射位点附近和/或远处的肌肉无力。

与任何注射操作一样，可发生与注射有关的局部疼痛、感染、感觉异常、感觉减退、压痛、肿胀、出血、和/或瘀伤。针刺相关疼痛和/或紧张会导致血管迷走神经反应，引起暂时性低血压和昏厥。

（1）在眼睑、面肌痉挛治疗中，少数病人可出现短暂的眼睑下垂、下睑后退、眼闭减少、睑裂闭合不全、面肌肌力减弱等，3～8周内自然恢复。

（2）在斜视治疗过程中，部分病人可出现短暂的、不同程度的眼睑下垂、垂直斜视和极个别的瞳孔散大，此与该毒素向邻近肌肉弥散有关，数周内自然恢复。

（3）暂时性改善65岁及65岁以下成人因皱眉肌和/或降眉间肌活动引起的中度至重度眉间纹的安全性资料来自国外两项双盲、安慰剂对照、多中心临床试验，其中总共405位患者接受了A型肉毒毒素治疗。报告的不良反应如下。

神经系统异常

常见：头痛，感觉异常。

眼睛异常

常见：眼睑下垂。

胃肠道异常

常见：恶心。

皮肤和皮下组织异常

常见：红斑，皮肤紧绷感。

骨骼肌肉和结缔组织异常

常见：肌肉无力。

全身性异常和注射部位异常

常见：面部疼痛、注射部位水肿、瘀斑、注射部位疼痛、注射部位刺激。

以下是根据其他适应症如眼睑痉挛、面肌痉挛等成人患者及某些斜视在内的上市后经验：

A型肉毒毒素治疗后，罕见自发性死亡报告，其发生往往与吞咽困难、肺炎和/或其他明显的衰弱相关。

罕见有严重的和/或速发型超敏反应的报告，例如过敏和血清病，以及其他超敏反应的表现，包括荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。其中一些反应既出现在单用A型肉毒毒素之后，也出现在A型肉毒毒素与其他有类似反应的产品并用之后。报告的一例死亡病例发生在用5ml 1%利多卡因稀释的A型肉毒毒素注射后，尚不能确定到底是A型肉毒毒素、还是利多卡因，或是A型肉毒毒素与利多卡因共同的作用的结果。

注射A型肉毒毒素后，有心血管系统的不良事件，如心律失常、心肌梗死以及一些可能致命的不良事件的罕见报告。有些发生这些不良事件的患者本身已具有心血管疾病的危险因素。

注射A型肉毒毒素后，有新发癫痫和癫痫再发的病例报告，特别是在曾有过诱发经历的成人中。

有一例臂丛神经病变的报告，一位男性患者因颈部肌痉挛和严重的疼痛在11周的时间内接受了4组A型肉毒毒素的注射，总用量为1800U。

注射A型肉毒毒素治疗眼睑痉挛后，出现罕见有闭角型青光眼的报告。

A型肉毒毒素上市后报告的其他不良事件还有：腹部疼痛、腹泻、呕吐、发热、食欲减退、视物模糊、视觉障碍、听觉迟钝、耳鸣、眩晕、面瘫、臂神经丛病变、神经根病、晕厥、感觉减退、不适、肌肉痛、严重衰弱、感觉异常、多形性红斑、瘙痒、银屑病样皮炎、多汗症和毛发脱落，包括睫毛脱落。

【禁忌】

（1）已知对A型肉毒毒素及配方中任一成分过敏者。

（2）过敏性体质者。

（3）推荐注射部位感染者。

（4）神经肌肉疾病，如重症肌无力，Lambert-Eaton综合征，运动神经病，肌肉萎缩性侧索硬化症等患者。

（5）孕妇和妊娠期、哺乳期妇女。

【注意事项】

（1）本品有剧毒，必须有专人保管、发放、登记造册，按规定适应症、规定剂量使用。使用本品者特别是治疗斜视者应为受过专门训练人员。操作者应熟悉眼外肌和面部肌肉的解剖位置，熟练掌握肌电放大器使用技术，并尽量做到准确、定量、慢注，减少渗漏。

（2）应备有1：1000肾上腺素，以备偶发过敏反应时急救用。患者在注射后应留院内短期观察。

（3）凡有发热、急性传染病者缓用；心、肝、肺疾患、活动性肺结核、血液病患者和12岁以下儿童慎用本品。

（4）对大于50三棱镜度斜视、固定性斜视、外直肌无力的Duane's综合征，手术过矫性斜视、慢性麻痹性斜视、慢性第VI或第Ⅲ对颅神经麻痹、严重的肌肉纤维挛缩者疗效不佳或无效。

（5）超敏反应

罕见有严重和/或速发型超敏反应，例如过敏反应和血清病，以及其他变态反应的表现包括荨麻疹、软组织水肿和呼吸困难。在本品单独使用与其他有类似药物反应的药物联合使用后，有相关不良反应的报告。如果出现变态反应，应该停止注射，并立即进行恰当的治疗。报告了一例致命性过敏反应，用5ml 1%利多卡因稀释的本品注射后患者发生死亡。尚不能够确定死亡原因是由本品、利多卡因或二种药物联合所致。

（6）先前已患神经肌肉障碍

患有外周运动神经疾病（例如，肌萎缩性侧索硬化症或运动神经病变）或神经肌肉接头疾病的患者接受本品治疗应慎重。患有已知的或未知的神经肌肉疾病的患者在常规剂量下出现具有临床意义的全身效应（包括严重吞咽困难和呼吸功能损害）的危险增加。其中一些病例的吞咽困难可持续数月，并需要放置胃饲辅助进食。

（7）各种类型的肉毒毒素的扩散

已经报告了可能与肉毒毒素从注射部位扩散相关的不良事件，有时可导致死亡，有的死亡病例与吞咽困难、肺炎和/或明显衰弱有关。

接受治疗剂量的患者可能出现注射部位附近或远处的肌肉无力。潜在神经疾病患者（包括吞咽困难）可增加这些不良反应的危险，这些患者应该在专科医生的监督下使用肉毒毒素产品，只有考虑治疗受益大于风险时才可使用本品。具有吞咽困难和误吸病史的患者使用本品更应特别慎重。

建议患者或护理人员，如果出现吞咽、语言或呼吸异常，应该立即寻求医疗帮助。

（8）心血管系统

注射本品后，罕见有心血管系统的不良事件（如心律不齐和心肌梗死，其中一些可有致命性结果）。其中一些患者本身已经有高危因素（包括先前已有的心血管疾病）。尚不清楚这些不良事件与本品的确切相关性。

（9）癫痫发作

报告有新发或癫痫复发病例，多发生在具有癫痫易感的患者中。尚未确立这些不良事件与肉毒毒素注射的相关性。在儿童中，主要是发生在儿童脑性瘫痪患者治疗痉挛状态时。

（10）免疫原性

A型肉毒毒素中和抗体的形成可能会降低肉毒毒素的生物学活性，从而影响本品的疗效。尚未确定中和抗体生成的主要影响因素。一些临床试验结果提示过于频繁或过大剂量的本品注射可能会导致较高的抗体生成发生率。通过注射最低有效剂量并保持最长的适宜注射间隔，可使抗体生成的可能性最小化。

（11）其他

注射部位存在感染，以及目标肌肉过度无力或有萎缩时，应该慎重使用本品。

与任何注射治疗一样，可出现与注射本身有关的不良事件，包括局部疼痛、感染、感觉异常、感觉减退、压痛、肿胀/水肿、红斑、局部感染、出血和/或瘀伤。注射相关的疼痛和/或紧张可导致血管迷走神经的反应，包括短暂性症状性的低血压和晕厥。当注射部位接近易受损害的解剖结构时，应该谨慎。

（12）氨基糖苷类抗菌素（如庆大霉素等）能加强肉毒毒素的作用，使用本品期间禁用上述抗生素。另外使用本品期间禁用胆碱酯酶抑制剂、琥珀酰胆碱、筒箭毒碱去极化肌松剂、硫酸镁、喹尼丁、钙离子通道阻滞剂、林可霉素、多粘菌素等药物。

（13）本品注射眼轮匝肌使瞬目减少，可导致角膜暴露，持久的上皮缺损和角膜溃疡，特别是在第VII脑神经疾病的患者。本品慎用于注射部位皮肤感染、明显面部不对称、眼睑下垂、过度皮肤松垂、深的皮肤瘢痕、皮脂分泌厚的皮肤或物理拉伸也不能减少皱纹皱度的患者。本品的注射间隔不应少于3个月，应该采用最低的有效剂量。

（14）推荐本品用于皱眉纹适应症时，每一个包装仅用于一位患者的一次性治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：没有妊娠妇女使用本品的充分资料。动物实验表明本品具有生殖毒性作用（见【药理毒理】部分），这种危险对于人类的作用尚不清楚。除非肯定所用的益处大于潜在的风险，妊娠妇女一般不应使用本品。

哺乳：没有本品是否会从乳汁中分泌的资料，不推荐哺乳期妇女使用本品。

【儿童用药】

除对小儿脑瘫引起的痉挛状态和后遗症有部分实验研究的数据外，尚无该药对儿童其它疾病的用药经验。

【老年用药】

没有足够的65岁以上患者的资料判定老年人对本品反应是否不同。总之，老年人选择剂量要谨慎，通常从低效剂量的低端开始，因为老年人常有肝、肾、心脏功能减退，常伴有其它疾病，要同时服用其它药物。国外报道，65岁以上老龄患者眉间纹的改善率低于65岁以下患者，并且不良反应发生率也高。

【药物相互作用】

理论上讲，氨基糖苷类抗生素（如庆大霉素等）或大观霉素，或其他影响神经肌肉传导的药物（如神经肌肉阻滞剂，包括去极化（琥珀胆碱）和非去极化（筒箭毒碱）、林克酰胺、多粘霉素、奎尼丁、硫酸镁和抗胆碱酯酶剂）可加强肉毒毒素的作用。

尚未进行专门的试验以确定临床上肉毒毒素与其他药物相互作用的可能性。也没有收集到具有临床意义的药物相互作用的报道。

【药物过量】

A型肉毒毒素的中毒量和致死量根据推算为2500–3500U。依据猴肌注研究，对其它疾病的试用一次用量不超过500U，一旦超过可能引起肉毒中毒甚至死亡。若出现严重中毒症状，应尽早（最好在用药后24小时内）使用A型肉毒抗毒素救治。

尚无因意外注射本品导致全身毒性反应的报道，也没有误用本品的报道。用药过量的表现并非注射后立即出现。如果有误用或意外注射发生，应对病人进行数天的医疗观察，观察患者有无全身无力或肌肉麻痹的症状或体征。

如果患者出现肉毒梭菌毒素的中毒症状（全身无力、眼睑下垂、复视、吞咽和言语功能障碍，或呼吸肌麻痹）应考虑收入院治疗。

随着用药剂量的增加，会出现全身性深度肌肉麻痹。当咽部及食道肌肉组织受累时，会继发吸入性肺炎。如果出现呼吸肌麻痹，则需进行气管插管和辅助呼吸，直到病情恢复。

【临床试验】

斜视

年龄为12岁以上的下列斜视的健康儿童或成年人。

1）麻痹性斜视（以急性及直肌为主）　2）共同性斜视　3）废用性斜视

4）视网膜脱离术后斜视　5）眼眶外伤后斜视　6）甲状腺机能障碍性眼外肌病

根据斜视度的不同，对确定注射的肌肉，每条选择性地注射1.25–2.5U注射用A型肉毒毒素，容量为0.1ml，对低矫者作重复注射，对病情出现反复者，作不定期的追量或增量注射，但每次每条肌肉的最大用量不应超过5U。

注射后最大斜视矫正范围0–110°，平均42.49°。观察期2–9个月，末次检查时斜视度为0–70°，平均13.11°。

根据疗效评定标准，有效率为97.14%，其中有效20%，中度疗效28.57%，明显疗效48.57%，无效2.86%。

试验中，40%病人通过一次注射获得正位或≤10°，眼球运动基本恢复。部分病人在首次注射后1–3个月仍有残斜，进行了重复注射或手术治疗。在病程≤2个月的急性外展麻痹性斜视病人中有62.5%的病人获得了正位，说明A型肉毒毒素对这型斜视效果较好，对低矫病人可通过多次注射，减轻斜视度。

本注射无全身副作用，眼部不良反应为眼睑下垂、垂直斜视、结膜下出血等，均在2–4周内自然缓解。

以上是35例斜视患者的Ⅱ期临床试验结果。

眼睑痉挛和面肌痉挛

注射对象为确诊为眼睑痉挛和面肌痉挛的成年人。

首次每点注射剂量为2.5U/0.1ml。眼睑痉挛者每眼上、下睑的内外侧或外眦部颞侧皮下眼轮匝肌共注射4–5点。面肌痉挛者，除上述部位外，于面部中、下及颊部肌内注射3点。依病情需要也可对眉部内、外或上唇、下颌部肌肉选择注射。

试验病例均于注射后24小时症状开始改善，于2–7天痉挛迅速缓解，个别病例于14天后缓解。据统计，完全缓解者占77.6%，明显缓解者占19.8%，部分缓解者占7.6%，即试验药物治疗全部有效。药物有效作用时间最短4周，最长32周，平均15周。

试验中未发现严重全身不良反应，仅个别出现头痛、恶心、乏力，于2–3天后自然缓解。眼、面部可出现轻度不良反应，如眼睑水肿、上睑下垂、流泪、睑裂闭合不全、复视、暴露性角膜炎或面瘫及面肌肌力变弱等，但均在短期内自然消退。

以上是10个医院465例眼睑痉挛和面肌痉挛患者的Ⅲ期临床试验结果。

【药理毒理】本品通过裂解胆碱能神经末梢突触前膜内SNAP-25而阻滞外周乙酰胆碱释放，引起肌肉的松弛性麻痹。SNAP-25是一种促使神经末梢内囊泡与突触前膜顺利结合并释放乙酰胆碱的必需蛋白质。注射后肉毒毒素的重链与特定胆碱能神经的受体迅速、高亲和地结合，再通过受体介导的吞噬作用使毒素通过细胞膜，毒素的轻链被释放到胞浆中去裂解SNAP-25，从而阻断乙酰胆碱囊泡与突触前膜融合，进而抑制乙酰胆碱释放。肉毒毒素的这种化学去神经作用是暂时的，终板外独立发芽即会生新芽而形成新的神经联结，新的神经肌肉传导的建立，新的运动终板的形成一般要经历12–24周，恰好与临床疗效持续时间相吻合。

生殖研究：给大鼠肌肉注射生理盐水及不同剂量的本品，评价大鼠的生育力和早期胚胎发育的Ⅰ段生殖毒性反应和大鼠胚胎毒性（Ⅱ段）生殖毒性反应。结果表明：试验期间未见大鼠死亡、流产和早产，对雄鼠生育力的未见毒性反应剂量（NOAEL）为4U/kg，对雌鼠生育力的NOAEL为8U/kg，对孕鼠早期胚胎发育的NOAEL为16U/kg，对孕鼠的NOAEL为1U/kg，对胚胎–胎仔毒性和致畸性的NOAEL为16U/kg。

其它临床前研究：除生殖毒性研究外，还进行了以下临床前安全性研究：单次肌肉注射和静脉注射的大鼠毒性试验，单次肌肉注射的食蟹猴毒性试验，猴的长期毒性研究等。这些研究显示本品在临床应用的剂量范围没有特殊危险。猴的单次肌内注射的最大耐受剂量大于或等于20U/kg，反复肌内注射给予食蟹猴的NOAEL为16U/kg。

【药代动力学】

活性物质的一般特点

组织分布临床试验表明：鼠用腓肠肌注射^{125}I标记的A型神经毒素复合物后，在肌肉中很少弥散，随后快速系统代谢并随尿排出。肌肉中放射性标记物的半衰期约为10小时。放射性物质在注射部位主要以大分子形式存在，即便少量进入系统循环的放射性物质也是TCA-可沉淀的。提示用腓肠肌注射放射性I标记的A型神经毒素复合物后，毒素全身暴露量较低。注射后24小时内，60%的放射性物质随尿液排出，毒素可能由蛋白酶分解，然后分子成份通过正常代谢途径循环。

基于本产品的特点，未进行该制剂活性成份的吸收、分布、生物转化和排泄方面的常规试验。

患者体内作用特点

可以确信治疗剂量的本品全身分布很少，在推荐剂量范围内，本品肌内或皮内注射后一般不会在外周血液存在可测量的水平。每次治疗时，推荐神经毒素剂量并不会导致全身明显的远期临床效应，即在没有其它神经肌肉功能异常的患者中引起肌肉无力。然而使用单纤维肌电图技术可测到在远离注射部位的肌肉中发现神经肌肉阻滞作用（如"颤颤"），但并不伴有任何临床症状和体征。

【贮藏】

于2～8℃避光保存和运输。

【包装】

中性硼硅玻璃管制注射剂瓶，药用卤化丁基橡胶塞，1瓶/盒。

【有效期】

自生产之日起36个月。

【执行标准】

《中华人民共和国药典》（2010年版三部）。

【批准文号】

国药准字S10970037

【生产企业】

企业名称：兰州生物制品研究所有限责任公司

生产地址：甘肃省兰州市盐场路888号

邮政编码：730046

电话号码：（0931）8556601（销售）

传真号码：（0931）8552058

网　　址：www.biohengli.com

中国医药集团

兰州生物技术开发有限公司

地　　址：兰州市城关区高新技术开发区张苏滩800号高科大厦10楼　邮政编码：730010

销售热线：0931-8556601　销售传真：0931-8556602　不良反应咨询：0931-8341427

开户银行：建设银行兰州市开发区支行营业室　帐号：62001360025050303560

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com